Aus dem Biochemischen Laboratorium des Krankenhauses Moabit

Experimentelle Studien über Morphingewöhnung

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
an der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

von

Alice Ettinger
aus Berlin

Tag der Promotion: 11. Mai 1926

LEIPZIG
F. C. W. VOGEL
1926

Aus dem Biochemischen Laboratorium des Krankenhauses Moabit

Experimentelle Studien über Morphingewöhnung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
an der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

von

Alice Ettinger
aus Berlin

Tag der Promotion: 11. Mai 1926

LEIPZIG
F. C. W. VOGEL
1926

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Berlin

Dekan: GOLDSCHEIDER
Referent: KRAUS

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Aus dem Biochemischen Laboratorium des Krankenhauses Moabit zu Berlin.

Zur Pathologie der Gewöhnung.

III. Mitteilung: Experimentelle Studien über Morphingewöhnung.

Fragestellung.

In früheren Studien (8, 9) hatte E. Joël (zum Teil gemeinsam mit F. Fränkel) versucht, eine kritische Darstellung der Begriffe Gewöhnung, Sucht, Abstinenz und Entwöhnung zu geben. Bei der Betrachtung des süchtigen Verfalls an Rauschgifte war besonders die bisher vernachlässigte Abgrenzung der Gewöhnung von der Gewohnheit wie auch der körperlichen von der seelischen Gewöhnung durchzuführen.

Die genauere Analyse des Vorganges der Morphingewöhnung ließ eine Reihe von Tatsachen und Fragen erkennen, die weiterer Untersuchung bedürftig sind. Es sind vor allem folgende: Die Dissoziaton der Gewöhnung: Nicht alle Teile des Körpers stumpfen gegen die Wirkung chronisch zugeführten Giftes ab, manche bleiben empfindlich, z. B. Miosis auch beim hochgewöhnten Morphinisten, Bradykardie beim hochgewöhnten Morphinhund (van Egmond 5). Dieses Empfindlichbleiben kann sich steigern zu einem Empfindlicherwerden. Indem die Sensibilisierung bestimmter Apparate bei gleichzeitiger Abstumpfung anderer in den Vordergrund tritt, kommt es zur partiellen Umkehr der Wirkung. Dem Morphinisten ist sein Gift nicht mehr Sedativum, sondern Excitans. Die ganz nebensächliche oder flüchtige Anregung, die der Ungewöhnte vom Morphin hat, ist bei ihm zur Hauptwirkung angewachsen. Die Frage ist, wie weit diese Erregung auch außerpsychische Angriffspunkte hat. — Mangelt dem Gewöhnten sein Excitans, so kommt es zu Abstinenzsymptomen. Wie weit sind sie Ausdruck

seelischen Unbehagens, wie weit handelt es sich hier um körperliche Ausfallserscheinungen? Diese Frage drängt sich besonders dann auf, wenn der Entzug letzter kleiner Giftmengen dem Gewöhnten verhältnismäßig große Schwierigkeiten verursacht. Die Entwöhnung vollzieht sich offenbar viel langsamer als die Gewöhnung. Hängt das nur damit zusammen, daß die Erreichung des Gewöhnungszustandes oft durch die Euphorie bedingt ist, die Entwöhnung dagegen von der Dysphorie gehemmt wird? Die zeitlichen Faktoren des biologischen Gewöhnungsverlaufes müssen geklärt werden. Schließlich: Der Ersatz des Morphins durch andere Pharmaka, z. B. aus der Schlafmittelreihe, ist beim Morphinisten schwer durchführbar. Das hat sich neuerdings wieder beim Somnifen gezeigt (Müller 12). Besteht für diese Mittel ebenfalls eine erhöhte Toleranz? Ist also die Morphingewöhnung nichts Spezifisches? Oder sind gerade die Abstinenzerscheinungen so spezifisch, daß sie auch durch große Dosen anderer Mittel schwer beeinflußbar sind?

Ziel der Untersuchung sollte sein, diese Fragen im Tierexperiment so weit wie möglich zu klären. Die Erfassung der rein somatischen Erscheinungen, um die es sich dabei nur handeln kann, dürfte gerade für die Analyse der klinischen Beobachtungen von Nutzen sein.

Methodik.

Als Versuchstiere dienten zahme Ratten, meist weiße, im Durchschnittsgewicht von 100 g. Sie wurden bei gemischter Kost gehalten. Als Gewöhnungsgifte wurden Morphin und die Morphinderivate Dicodid und Dilaudid verwendet. Die Gifte wurden in einem Volumen von möglichst nicht über 0,5 ccm unter die Rückenhaut gespritzt. Zu den Versuchen wurden annähernd 300 Ratten gebraucht.

Wir schildern zunächst einige typische Reaktionen der normalen Ratte, deren Änderung oder Ausfall wir später in unserm Untersuchungsschema als pathologische Zeichen verwenden wollen.

Zwickt man eine Ratte in den Schwanz, so schreit sie (Stimmreaktion). Gleichzeitig wendet sie sich mit der Schnauze gegen das Instrument, als wolle sie sich befreien (Abwehrreaktion). Zuweilen folgen dann noch Bewegungen vom Reiz weg (Fluchtreaktion). Sie geht weder spontan in Seitenlage, noch läßt sie sich diese aufzwingen. Künstlich erteilten abnormen Pfotenstand, z. B. Spreizen der Hinterpfoten, Erheben eines Beines oder dergleichen korrigiert sie sofort. Im Genick gepackt und auf die Hinterpfoten gestellt, zeigt sie keine Neigung, so zu verharren, keine Katalepsie. Mit den Vorderpfoten an einen Kistenrand gehängt, bleibt sie nicht in dieser Hängelage,

sondern zieht sogleich die Hinterbeine nach oder springt ab; auf einer schmalen Kante balanziert sie ohne Gleichgewichtsstörung und springt meist spontan von einer Höhe von etwa 50 cm herunter. Bei leichtem Schlag auf die Lendenwirbelsäule hüpft sie ein wenig empor (Sprungreaktion). Auf mechanische Erschütterung, akustischen Reiz, Anblasen fährt sie normalerweise ruckartig zusammen. Weitere Beobachtungen können sich beziehen auf den Sitz, die Laufbewegungen, auf besondere Erscheinungen motorischer Unruhe (Zwangsbewegungen, Krämpfe), auf etwaiges Zittern, auf Augensymptome (Kornealreflex, Exophthalmus) und auf das Gesamtverhalten (Herumschnüffeln, Freßlust, Reaktion auf andere Tiere und dergleichen).

Akute Morphinvergiftung der Ratte mit mittlerer Dosis.

Auf 5—10 mg Morphin (die Dosierung bezieht sich stets auf 100 g Ratte) kommt es zu einem 2—3stündigen narkotischen Zustand. Zuerst verschwindet die Stimmreaktion, sodann die Abwehrreaktion, während die Fluchtreaktion, die zunächst ganz an die Stelle der Abwehrreaktion getreten ist, erst bei hochgradiger Narkose erlischt. Es kommt zu Exolphthalmus; meist etwas später wird der Hornhautreflex negativ. Die Tiere zeigen Bewegungsarmut, allgemeine Gehemmtheit, sie gehen in halbe Seitenlage oder platte Bauchlage, ohne jemals die typische Schlafhaltung der normalen Ratte einzunehmen. Sie verharren spontan oder passiv in abnormen Stellungen, z. B. Schnauze am Boden, eine Hinterpfote in die Luft gestreckt, Vorderpfoten gespreizt. Der Gang wird unkoordiniert, drahtbeinig, schleichend, abgehackt; oft halten die Tiere mitten in der Bewegung wie erstarrt inne.

Etwa gegen Ende der dritten Stunde ändert sich bei 10 mg immer, vielfach aber auch schon bei 5 mg, das Vergiftungsbild.

Noch innerhalb des beschriebenen Zustandes von Benommenheit treten eigentümliche stereotype Bewegungen auf, z. B. der Kopf wird auf der Unterlage hin- und hergeschoben oder im Sinne der Nickbewegung gehoben und gesenkt, die Vorderpfoten werden abwechselnd vom Boden gelüftet. Die Putzbewegung automatisiert sich in absonderlichem Rhythmus. Indem alle diese Bewegungen intensiver werden, tritt das Tier in das zweite Stadium der Vergiftung, in das Erregungsstadium. Narkose und Erregung überschneiden sich dabei noch eine Weile. Allmählich aber unter Rückkehr des Kornealreflexes und der Abwehrreaktion, unter Behauptung der selbstgewählten Stellung oder Lage schwindet die Benommenheit, während die Erregung sich vor allem in einem äußerst geräuschvollen, rücksichtslosen, zwang-

mäßigen Nagen an der Kistenwandung kundgibt, wobei Futter meist verschmäht wird. In der Befriedigung des Nagetriebes fressen sich die Tiere die eigenen Pfoten an und nagen auch andere Tiere blutig. Später beobachtet man vermehrte Sprunghaftigkeit, ein jähes Zusammenfahren beim Anblasen und eine besonders hartnäckige und energische Abwehr gegen Schmerzreize.

Das Erregungsstadium dauert etwa 2—3 Stunden und macht dann oft unter vorübergehender Rückkehr einiger Anfangssymptome einem dritten Stadium Platz, in dem die Tiere alle Zeichen des gewöhnlichen Schlafes zeigen. — Auf eine Beobachtung der Atmung haben wir wegen der bei der Ratte herrschenden Unregelmäßigkeit verzichtet.

Untersucht man die Tiere 24 Stunden nach Beginn des Versuchs, so machen sie einen noch etwas müden Eindruck, reagieren aber im übrigen normal.

Der Vergiftungsablauf ist also, wie auch Rübsamen (14) hervorhebt, zweiphasig. Einem Lähmungsstadium folgt ein Erregungsstadium. Bei großen Dosen, z. B. 25—50 mg, dauert die erste Periode länger und ohne daß ein Stadium koordinierter Bewegungsunruhe vorangegangen ist, kann es dann zu Krämpfen kommen. Dosen von 60 mg ab sind meist tödlich. Bei kleinen Dosen, 1—5 mg, überwiegt die Narkose, wobei sich gelegentlich auch hier leichte motorische Unruhe anschließen kann.

Gewöhnung der Ratten an Morphin und Morphinderivate.

Als der anschaulichste Beweis eines Gewöhnungserfolges wird im allgemeinen die Tatsache angesehen, daß im akuten Versuch tödliche Dosen diese Wirkung für den gewöhnten Organismus verloren haben. Dementsprechend müßte das Versuchsziel sein, Tiere gegen tödliche Dosen abzustumpfen. Der Tatbestand der Gewöhnung gibt sich jedoch nicht nur darin zu erkennen, daß früher unverträgliche Dosen vertragen werden, sondern ebenso sehr darin, daß früher wirksame Dosen unwirksam geworden sind. Dieses Unwirksamwerden ist ja beim Patienten der Anlaß zum Mehrverbrauch. Die Art des experimentellen Vorgehens hieße also hier: Zufuhr des Giftes bis zur Wirkungslosigkeit oder Wirksamkeitsminderung, gemessen am Anfangseffekt des Giftes. Ein Vorzug der ersten Methode ist die Übersichtlichkeit des Versuchsausfalls. Trotzdem scheint uns der zweite Weg einige Vorzüge zu haben. Was zunächst die Schärfe der Beurteilung anbetrifft, so ist das Verschwinden charakteristischer Symptome ebenso markant und dabei abstufbarer als das Ausbleiben des Todes. Sodann vermeidet man hier zwei Fehlermöglichkeiten, die der

erstgenannten Methode anhaften. Erstens stirbt nämlich bei allen Gewöhnungsversuchen ein Teil der Tiere, bevor sie die gewünschte Giftfestigkeit erreicht haben. Zeigen nun die Überlebenden der Gewöhnungsserie im Gegensatz zu den Kontrollen geringere oder gar keine Sterblichkeit, so kann das darin begründet sein, daß während des Gewöhnungsprozesses eine natürliche Auslese von Haus aus besonders giftresistenter Tiere stattgefunden hat. Dies liegt um so näher, als die Tiere in ihrer Empfindlichkeit gegen Morphin von vornherein individuell sehr variieren. Zweitens werden im Laufe des Gewöhnungsversuches, besonders im Bereich der höheren Dosen, die Tiere siech, mager und kachektisch. Auch durch diese allgemeine Mitgenommenheit kommen schwer abschätzbare Faktoren in das Bild der Gewöhnung herein. Wir ziehen es deshalb vor, langsam und nur bis zu mittleren Dosen zu gewöhnen oder verzichten überhaupt auf eine gesteigerte Zumessung des Giftes, indem wir lediglich feststellen, ob und in welcher Weise bei gleicher Dosis das ursprüngliche Vergiftungsbild von Tag zu Tag sich wandelt.

Ohne uns starr an ein Schema zu halten, gingen wir meist so vor, daß wir innerhalb von 10—12 Tagen von 5 mg auf 30 mg Morphin stiegen. In anderen Versuchsreihen, z. B. mit Dicodid, gaben wir bei einzelnen Serien täglich 2—3 Wochen lang die gleiche Dosis von 5 mg. Der Unterschied in der Reaktion des ungewöhnten und gewöhnten Tieres ist außerordentlich. Man vergleiche dazu die Tabelle auf der nächsten Seite.

Während es also beim ungewöhnten Tier zu stundenlangem Verschwinden der Stimm- und Abwehrreaktion kommt, zu narkotischen Erscheinungen, wie sie in der Hängelage, kataleptischen Stellungen und dergleichen sich zeigen, beginnt das gewöhnte Tier bereits wenige Minuten nach der Injektion mit Tickbewegungen, Zwangsnagen und anderen Zeichen motorischer Unruhe, die sich beim ungewöhnten erst nach Stunden einstellen. Man sieht auch ohne weiteres, daß die Gesamtdauer der Vergiftung nach der Gewöhnung kürzer ist, daß das morphingewöhnte Tier am Schluß des Versuches sein Anfangsverhalten wieder aufweist, während das ungewöhnte sich noch nach 8 Stunden im zweiten Stadium befindet. Es verschwindet also das narkotische Stadium und es bleibt das Erregungsstadium. Die Erregungssymptome, die ursprünglich als zweite Phase den Lähmungssymptomen folgten, haben sich an den Anfang geschoben. Bei dieser Umstimmung des Organismus ist bemerkenswerterweise eine deutliche, aber keine vollständige Abstumpfung gegen die analgetische Wirkung des Morphins zustandegekommen. Exophthalmus tritt meist nicht mehr auf.

Tabelle 1.

Wirkung von 10 mg/100 mg Morphin auf die Ratte.

	Ungewöhntes Tier								Gewöhntes Tier							
	Vor	Zeit nach der Injektion							Vor	Zeit nach der Injektion						
	der Injektion	20 Min.	45 Min.	2 Std.	3 Std.	4 Std.	5 Std.	$8^1/_2$ Std.	der Injektion	20 Min.	45 Min.	2 Std.	3 Std.	4 Std.	5 Std.	$8^1/_2$ Std.
Normal-Sitz	+	+	—	—	—	—	±	±	+	—	—	—	±	±	±	±
Spontane Laufbewegungen	—	—	—	—	—	—	—	±	—	+	++	++	++	+	+	+
Tempo der Laufbewegungen auf Reiz	+	+	+	+	++	++	++	++	+	+	+	++	++	++	++	±
Abnorme Laufbewegungen	—	—	+	+	+	+	+	+	—	+	+	+	+	+	+	+
Abnormer Pfotenstand	—	+	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—	±	±	±
Katalepsie	—	—	—	±	+	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—
Passive Seitenlage	—	—	—	+	+	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—	±
Hängelage	—	—	+	+	+	—	—	±	—	—	—	—	—	—	—	—
Stimmreaktion	+	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	+	+	+	+
Abwehrreaktion	+	—	—	—	±	±	+	+	+	+	±	+	+	+	+	+
Gleichgewichtsstörung	—	—	—	±	±	±	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Ticbewegungen	—	—	—	—	±	±	±	+	—	++	++	++	++	+	—	—
Zwangsnagen	—	—	—	—	+	+	+	++	—	++	++	++	++	+	—	—
Sprungreaktion	—	—	—	—	(+)	(+)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Exophthalmus	—	+	+	+	+	+	+	—	±	+	+	+	+	+	±	±
Kornealreflex	+	±	±	—	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Gesamtverhalten	ruhig	träge	benommen		z. T. lebhaft			träge	lebhaft	erregt		lebhaft	erregt	lebhaft		träge

Fluchtreaktion, Spontaner Sprung, Erschütterungs- und akustische Erregbarkeit war ohne Unterschied positiv beim gewöhnten wie beim ungewöhnten Tier.

Bei täglich gleicher Zufuhr von Morphin, Dicodid oder dergleichen läßt sich der Gewöhnungsvorgang geradezu kurvenmäßig aufnehmen, indem jeden Tag die Erregungssymptome etwas früher einsetzen, bis sie schließlich nach wenigen Minuten oder fast unmittelbar nach der Einspritzung erfolgen. Abgesehen davon sind sie im Laufe der chronischen Vergiftung, auch bei gleichbleibender Dosis, stärker geworden. Wo sie beim ungewöhnten Tier gar nicht bestanden hatten oder nur andeutungsweise, treten sie jetzt äußerst heftig auf oder lassen sich bereits mit Dosen erzeugen, die für das Normaltier unter-

Tabelle 2.

Wirkung von Morphin auf die Ratte ± 5 mg auf 100 g, subkutan.

Nr.	Vor der Gewöhnung			Nach der Gewöhnung			
	Narkose in Stunden	Erregung in Stunden	Normal nach Stunden	Dauer der Gewöhnung in Tagen	Narkose in Stunden	Erregung in Stunden	Normal nach Stunden
1	3	—	6	12	—	4	5
2	3	+	6	12	—	4	5
3	4	(±)	6	12	—	3¾	4
4	3½	(±)	6	12	—	3½	5
5	5	—	6	15	—	4	4½
6	3¾	—	6	15	—	4	4½
7	5	—	6	15	—	4	4½
8	3¾	—	6	15	—	4	4½
9	4½	+	6	15	1	3½	4½
10	4½	—	6	15	—	4	4½
11	3¾	—	6	15	—	4	4½
12	3¾	—	6	15	—	4	4½
13	4	—	6	15	—	4	4½
14	4	2	5	14	—	3¾	3¾
15	2¾	2	5¾	14	—	3¾	3¾
16	2	1½	5¾	14	—	3¾	3¾
17	3¾	1½	5¾	14	1	2¾	3¾
18	3¾	¾	5¾	14	1	2¾	3¾
19	3¾	+	5¾	12	—	3¾	3¾
20	6	+	?	15	—	2½	?
21	2	1½	5	17	—	2½	?
22	3	1½	5½	13	—	2	2¾
23	2	2½	4¾	13	—	2¾	2¾
24	6	+	?	15	—	2¾	?
25	4	2½	?	15	—	2¾	?
26	4½	1	5¾	12	2	1¾	3¾
27	3¼	+	5¾	12	—	3¾	3¾
28	4½	1	5¾	12	—	3¾	3¾

schwellig sind. Wir haben hier also nicht allein den Fall einer dissoziierten Gewöhnung vor uns, sondern über dies hinaus den Fall einer Steigerung der giftresistenten Erscheinungen. Wir geben hierzu einige Beispiele in tabellarischer Übersicht (s. Tabelle 2).

Angesichts dieser Verhältnisse liegt die Frage nahe, wie sich gewöhnte Tiere bei Zufuhr von normalerweise tödlichen Morphindosen verhalten. Bei mäßig gewöhnten Tieren kommt es in Konsequenz mit dem eben mitgeteilten meist zu der zunächst befremdenden Tatsache, daß sie unter Krämpfen früher eingehen als die Kontrollen. Mit der durch kein narkotisches Vorstadium gehemmten Erregung ist auch eine größere Krampfbereitschaft gegeben. Wenn man die Tiere jedoch relativ hoch oder lange gewöhnt, so gelangen sie schließlich auch zu einer Resistenz gegen tödliche Dosen. Dabei ist bemerkenswert, daß man die motorische Unruhe, die Tiebewegungen und dergleichen nicht zum Schwinden bringen kann, daß sie vielmehr in solchen Fällen gelegentlich noch 24 Stunden nach der Injektion zu beobachten sind. Symptomlos werden die Tiere auch bei sehr langer Vorbehandlung niemals.

Zur Spezifität der Gewöhnung.

Mit dem Ausfall der Gewöhnungsversuche war der Weg für die Untersuchung der Spezifität der Morphingewöhnung bei der Ratte vorgezeichnet. Die Resistenz gegen die narkotische Wirkung ließ uns fragen, ob andere Narkotika oder Hypnotika noch wirksam geblieben sind; die Empfänglichkeit, das Empfindlicherwerden gegenüber der erregenden Wirkung konnte sich vielleicht auch auf andere Erregungsmittel beziehen. Drittens war zu untersuchen, ob sich gegenüber chemisch verwandten Stoffen aus der Morphinreihe das morphingewöhnte Tier ebenso wie auf Morphin verhielt oder in besonderer Weise reagierte. — In Vorversuchen wurde zunächst die Wirkung der zu prüfenden Mittel festgestellt.

a) Schlafmittel.

Chloralhydrat. 15 mg/100 g Ratte erzeugt einen etwa zweistündigen narkotischen Zustand, wobei passive Rückenlage nicht korrigiert wird.

Es zeigte sich, daß fünf Morphintiere in gleicher Weise wie Normaltiere reagierten. Sie schliefen gleich schnell ein, ihre Schlaftiefe (gemessen durch akustische und haptische Weckreize) und -dauer war etwa die gleiche wie bei den Kontrollen. Hierzu ein Beispiel:

Normaltier.

Weiße Ratte, 130 g Gewicht, 15 mg/100 g Chloralhxdrat.

11^h 03′. Injektion.

11^h 15′. Passive Rückenlage +. Atmung ruckweise. Auf leichten Schmerzreiz Korrektur und Normalsitz. Stimmreaktion +. Bewegungen schwankend.

11^h 22′. Bleibt lange in passiver Rückenlage.

11^h 45′. Passive Seitenlage +. Auf Schwanzkneifen Stimmreaktion und Aufrichten.

12^h 25′. Auf Reize Aufwachen, Umherlaufen.

1^h 15′. Normaler Sitz, langsame Bewegungen. Passive Rückenlage —. Stimmreaktion +. Abwehrstellung +.

Morphintier.

Weiße Ratte, 145 g Gewicht, 15 mg/100 g Chloralhydrat.

11^h 02′. Injektion.

11^h 12′. Spontane Seitenlage. Auf Reiz mühsamste Bewegungen unter starkem Schwanken.

11^h 22′. Spontane Seitenlage.

11^h 39′. Vollkommen atonisch. Passive Seitenlage +. Stimmreaktion —.

12^h 28′. Auf Reiz Aufwachen. Laufen unter starkem Schwanken.

1^h 15′. Lebhafte Abwehr. Passive Rückenlage —. Stimmreaktion +.

Amylenhydrat. In gleichem Sinne fielen vier Versuche mit Amylenhydrat aus. Auch bei diesem Gift wurde die Dosis so gewählt, daß der Anspruch für eine etwa vorhandene Schlafresistenz gering war. Bei 50 mg/100 g Amylenhydrat sind die hauptsächlichen Narkoseerscheinungen bei Normaltieren in etwa 3 Stunden vorüber.

Das Ergebnis war, daß die Morphintiere genau wie die Normaltiere in ein narkotisches Stadium kamen, wobei die Stärke der Störungen wie auch ihre Dauer bei den Morphintieren eher größer war.

Luminal. Beim Luminalnatrium benutzten wir eine Dosis von 12 mg/100 g. Nach etwa 20 Minuten beginnt die Wirkung, das Maximum der Schlaftiefe ist ungefähr nach 3–4 Stunden vorüber, aber noch nach 6 Stunden sind Gleichgewichtsstörungen nachweisbar.

Vier Morphintiere wurden mit drei Kontrolltieren verglichen. Beide Gruppen schliefen zur gleichen Zeit ein, bekamen die gleichen Koordinationsstörungen, die Schlaftiefe war bei sämtlichen Tieren etwa dieselbe. 6 Stunden nach der Injektion war die Vergiftung im Abklingen. Auch hier zeigten jetzt die Kontrollen geringere Gleichgewichtsstörungen und größere Neigung zum Laufen als die Morphintiere. Für diese ergibt sich also eine zumindest gleiche Bereitschaft zur Narkose wie bei den Kontrolltieren.

Durch das Ergebnis unserer Untersuchungen mit drei verschieden konstituierten Schlafmitteln ist also gezeigt worden, daß der an Morphin gewöhnte Organismus keineswegs resistent gegen zentrale Narkose überhaupt ist, wohl aber im bezug auf das Gewöhnungsgift die narkotische Reaktion eingebüßt hat.

b) Erregungsmittel.

Wir benutzten zu den folgenden Versuchen krampfunterschwellige Dosen der betreffenden Gifte, weil ja vielleicht bei den morphingewöhnten Ratten eine größere Erregungsbereitschaft vorliegen könnte. Die verwendeten Pharmaka waren nach Angriffspunkt und Art verschieden.

Das Pikrotoxin erzeugte beim Normaltier in einer Dosis von 0,2 mg/100 g noch keine Krämpfe. Das Hauptsymptom während der ersten Stunde ist ein grobschlägiger Tremor, der, wenn er nicht ohne weiteres sichtbar ist, sich manifestiert, wenn man die Tiere auf dem Rand einer Kiste balanzieren läßt.

Drei Morphinratten stimmten bei 0,2 mg Pikrotoxin in ihrem Verhalten völlig mit den Vergleichstieren überein.

0,1 mg/100 g Strychnin wirkt bei der normalen Ratte deutlich reflexsteigernd. Die akustische und die Erschütterungserregbarkeit sind erhöht. Da die Ergebnisse anfänglich nicht ganz einheitlich waren, wurden im ganzen 15 an Morphin, Dicodid oder Dilaudid gewöhnte Tiere in den Versuch genommen. Resultat: Auch hier eine Übereinstimmung im Verhalten der gewöhnten Individuen mit den ungewöhnten, keinesfalls eine Sensibilisierung der Morphinratten für die Strychninwirkung.

Aus der Reihe der Erregungsgifte untersuchten wir noch das Kokain. Bei der Dosis von 5—10 mg/100 g reagiert das Normaltier nach etwa 30—45 Minuten mit allgemeiner Unruhe, sexuellen Erregungssymptomen, stundenlangen Kampfspielen, also mit einem Erregungszustand völlig anderer Art als bei der Morphinvergiftung. Die Beobachtung an sechs Morphin- und sieben Dicodidtieren ergab, daß auch bei ihnen die typische Kokainerregung zum Ausdruck kommt, die Morphinerregung also nur durch dieses Alkaloid selbst hervorzurufen ist. Im zeitlichen Eintritt und der Dauer der Wirkung ergaben sich keine Unterschiede.

c) Morphinderivate.

Sprechen somit die bisherigen Versuche für eine Spezifität der Morphingewöhnung, so war nun der Spezifitätsgrad genauer zu bestimmen. Bei einem sehr hohen Spezifitätsgrad könnte man erwarten,

daß bei Vorbehandlung mit Morphin nur gegen Morphin Abstumpfung eingetreten sei, die zu prüfenden Morphinderivate also etwas Neuartiges und daher voll Wirksames darstellen. Die verwendeten Mittel waren: Eukodal, Dilaudid, Dicodid und Kodein.

Eukodal. Wenn man von Dosierungsfragen absieht, so läßt sich beim Eukodal eine fast vollkommene Übereinstimmung mit dem zweiphasigen Vergiftungsbilde des Morphins feststellen. Die Dosierung betrug 2 mg/100 g. Die durchschnittliche Reaktion auf die Dosis sei durch eine tabellarische Übersicht veranschaulicht.

Tabelle 3.

Verhalten von fünf Ratten auf die erstmalige Dosis von 2 mg Eukodal pro 100 g.

Nr.	Gewicht der Ratte in g	Dauer der Narkose in Stunden	Dauer der Erregung in Stunden	Bemerkungen
1	90	3¼	?	
2	95	3	+	Nicht zu Ende beobachtet.
3	120	3	—	
4	90	4	—	
5	80	2	2	

Für die fünf Morphintiere hatten 2 mg Eukodal ihre narkotisierende Wirkung verloren. Die Tiere boten lediglich einen Erregungszustand von etwa 2—4 Stunden, welcher dem Bilde der Morphinerregung beim morphingewöhnten Tier sehr ähnlich war. Ein Unterschied ergab sich darin, daß bei einer Eukodaldosis, die bezüglich der Narkosedauer der Morphindosis äquivalent war, die Tiere im Gegensatz zu ihrem Verhalten auf Morphin keine Stimmreaktion boten und mehrfach spontane Seitenlage einnahmen.

Dilaudid (Dihydromorphinon). Das Dilaudid zeigte sich in seinem akuten Vergiftungsbilde gleichfalls ungefähr identisch mit der Morphinvergiftung. In der Regel wirken 2 mg/100 g 2–4 Stunden narkotisch. Daran schloß sich schon bei dieser Dosis meist ein Erregungsstadium an. Bei den Morphintieren (sechs Versuche) erzeugte diese Dosis im Gegensatz zu den Kontrollen keine Narkose, sondern einen etwa vierstündigen Erregungszustand mit Zwangsbewegungen und Nageanfällen. Während der Erregung trat bei drei Tieren zwischendurch eine gewisse Benommenheit auf, die sich auf Morphin nicht gezeigt hatte.

Dicodid (Hydrocodeinon). Auf 5 bzw. 10 mg/100 g Dicodid, die in ihrer akuten Wirkung etwa 2 mg Dilaudid entsprechen, reagierten

fünf Morphinratten lediglich mit Erregung und zwar so, daß der Zustand völlig dem nach Morphin glich.

Die Identität der Wirkung von Dicodid und Morphin auf morphingewöhnte Tiere war so vollständig, daß es selbst bei sorgfältigster Beobachtung unmöglich gewesen wäre, zu entscheiden, was die Tiere bekommen hatten.

Ähnlich verliefen auch die Versuche mit Codein. Auf 15 mg/100 g kommt es gewöhnlich zu deutlicher, manchmal aber auch nur zu abortiver Ausbildung einer etwa $1^1/_2$stündigen Narkose. Daran schließt sich wieder das der Morphinvergiftung analoge Erregungsstadium. Die Morphintiere (vier Versuche) zeigten auf diese Dosis keinerlei Narkosesymptome, sondern nur Erregungserscheinungen wie nach Morphin, wenn auch kürzer und schwächer.

Die Versuche mit den chemischen Verwandten des Morphins ergeben also, daß diese Mittel gegen das Morphin austauschbar sind. Die Reaktion der gewöhnten Ratte deckt keine oder keine wesentlichen Unterschiede auf; sie ist in der vorhin gekennzeichneten Art auch gegen Eukodal, Codein, Dilaudid und Dicodid gefestigt bzw. sensibilisiert. Bei Dilaudid und Dicodid, für die nach unseren Feststellungen in genau dem gleichen Umfange wie für Morphin Gewöhnbarkeit vorliegt, wurde noch untersucht, ob diese Beziehungen umkehrbar sind. In der Tat reagieren dicodid- und dilaudidgewöhnte Ratten auf Morphin, als sei die Vorbehandlung mit Morphin erfolgt.

Die Versuchsergebnisse zur Spezifität der Gewöhnung bringen wir in folgender Zusammenstellung (s. Tabelle 4).

Tabelle 4.

Nr.	Gift	Testdosis pro 100 g in mg	Normaltier	Morphintier
1	Chloralhydrat	15	Narkose (2–3 Stunden)	Narkose (2—3 Stunden)
2	Amylenhydrat	50	» (3 Stunden)	» (3 Stunden)
3	Luminal	12	» (4 »)	» (4 »)
4	Pikrotoxin	0,2	Tremor (1 Stunde)	Tremor (1 Stunde)
5	Strychnin	0,1	Gesteigerte Reflexerregbarkeit	Gesteigerte Reflexerregbarkeit
6	Kokain	5—10	Kampfspiele, Erregungszustände, Unruhe	Kampfspiele, Erregungszustände, Unruhe
7	Eukodal	2	Narkose (2–4 Stunden) Erregung (2 Stunden)	Keine Narkose Erregung (2—3 Stunden)
8	Dilaudid	2	Narkose ($2^1/_2$ Stunde) Erregung	Keine Narkose Erregung (3—4 Stunden)
9	Dicodid	5	Narkose ($1^1/_2$ Stunde) Erregung (2 Stunden)	Keine Narkose Erregung (2—3 Stunden)
10	Codein	15	Narkose ($1^1/_2$—2 Std.) Erregung	Keine Narkose Erregung (2–3 Stunden)

Entwöhnung und Entwöhnungserscheinungen.

Wenn Gewöhnung zunehmende Abstumpfung durch fortgesetzte Giftzufuhr bedeutet, so bedeutet Entwöhnung das Wiederempfindlichwerden des Organismus für die ursprünglich vorhandene Giftwirkung. Wir können also prüfen, wie lange es nach Absetzen der regelmäßigen Giftzufuhr dauert, bis das Tier auf die Testdosis genau so reagiert wie beim ersten Male. Dabei stellte sich heraus, daß es zur Entwöhnung viel längerer Zeit bedarf als zur Gewöhnung. Die Umstimmung, die der Organismus durch das Gift erlitten hat, hält erstaunlich lange vor. Noch Wochen nach Absetzen des Morphins tritt auf die erneute Zufuhr keine Narkose, sondern eine wenn auch abgeschwächte Erregung auf. Sehr anschaulich geht das aus Tabelle 5 hervor.

Tabelle 5.

12 mg Dicodid. Reaktion einer dicodidgewöhnten Ratte, die seit 3 Wochen giftfrei ist, und einer normalen Ratte.

Nach der Injektion		Gewöhntes, jetzt giftfreies Tier					Normales Tier				
Std.	Min.	AR.	StR.	Motorische Unruhe	HL.	KR.	AR.	StR.	Motorische Unruhe	HL.	KR.
	5	+	−	−	−	+	+	±	−	±	+
	20	−	−	±	+	−	−	−	−	+	−
1	45	±	−	+	±	+	−	−	−	±	−
2	20	+	−	++	−	+	−	−	−	−	+
3	00	+	+	++	−	+	−	−	+	−	+
3	45	+	+	++	−	+	−	−	+	±	+

StR. = Stimmreaktion; AR. = Abwehrreaktion; HL. = Hängelage; KR. = Kornealreflex.

Noch nach 30 Tagen Giftkarenz unterscheiden sich ehemals gewöhnte Tiere deutlich von unvorbehandelten. Diese Tatsache ist um so bemerkenswerter, wenn man sich vergegenwärtigt, daß der Gewöhnungsvorgang bei Ratten schon nach 3—4 Tagen erkennbar ist.

Unter Entwöhnungserscheinungen verstehen wir solche Symptome, die das chronisch vergiftete Tier vom normalen unterscheidet, wenn es nicht mehr unter der akuten Vergiftung steht. Das Gebahren der Morphintiere unterscheidet sich nun durchaus von dem normaler Individuen. Sie sind viel lebhafter als Normaltiere, oft sogar hochgradig erregt und ungebärdig, lassen sich schwer anfassen und sind allgemein reizbar, was sich z. B. in einer größeren spontanen Sprunghaftigkeit, gesteigertem Sprungreflex, einer stürmischeren Abwehr

und verlängerten Stimmreaktion zu erkennen gibt. Man sieht sie vielfach in Kampfstellung, und sie scheinen auch sexuell erregter zu sein. Daß dieser Zustand erhöhter Reizbarkeit nicht etwa durch die täglichen Injektionen als solche zustande kommt, konnten wir durch Kontrollversuche ausschließen. Tiere, die tägliche Einspritzungen von physiologischer Kochsalzlösung erhalten, sind zwar nicht so zahm wie Ratten, die noch nie im Versuch waren, lassen aber die Reizbarkeit der Morphintiere vermissen, ferner kommt es auch bei fortgesetzter innerer Darreichung von Opiaten bei Ratten zu diesem Verhalten. Definiert man Abstinenzsymptome als solche Erscheinungen, die durch das Gift, dessen Mangel sie hervorrief, zum Verschwinden gebracht werden können, so würde auch dies für die Morphinratten zutreffen. Wohl geraten sie auf eine erneute Morphindosis in Erregung; diese trägt aber ganz andere Züge als die reizbare Erregung der Abstinenz. Kampfhaltung, gesteigerte Abwehrstellung und Stimmreaktion verschwinden, die Tiere reagieren viel weniger auf die Außenwelt, verschmähen das dargebotene Futter und sind ganz mit ihren absonderlichen Bewegungen beschäftigt.

Ergebnisse.

Die Ratte reagiert auf Morphin und dessen Derivate mit einem zweiphasigen Vergiftungsbild. Dem narkotischen Stadium folgt ein Erregungsstadium.

Bei der Gewöhnung schwindet diese Zweiphasigkeit. Die Narkose fällt fort. Es kommt jetzt sogleich zur Erregung: Dissoziation der Gewöhnung. Diese Erregung ist stärker als ursprünglich: Steigerung der Erregungswirkung.

Die Schlafmittel Chloralhydrat, Amylenhydrat, Luminal wirken beim chronisch morphinisierten Tier nicht geringer als beim Normaltier.

Die Krampf- bzw. Erregungmittel Pikrotoxin, Strychnin, Kokain wirken beim chronisch morphinisierten Tier nicht stärker als beim Normaltier.

Die Morphinderivate Eukodal, Dicodid, Dilaudid und zum Teil auch Codein wirken beim morphingewöhnten Tier im wesentlichen wie Morphin selbst und sind bei Berücksichtigung der Dosen gegeneinander austauschbar.

Für Dicodid und Dilaudid besteht bei der Ratte Gewöhnbarkeit.

Die Gewöhnung an Morphin und seine Derivate vollzieht sich beträchtlich schneller als die Entwöhnung.

In der Abstinenz zeigt die Ratte typische Erscheinungen, die durch Morphin (oder seine Derivate) zu beseitigen sind.

Erörterung der Ergebnisse.

Manche der anfänglich aufgestellten Fragen erhalten durch diese Ergebnisse eine Antwort. So läßt sich der Anteil somatischer Faktoren an der Entstehung und am Bilde des Morphinismus schärfer gegen die psychischen Faktoren abgrenzen. Erwägt man, wie weit Abstinenzsymptome vorwiegend psychisch zu erklären sind, wie weit die Umkehr der Wirkung beim Gewöhnten einer abnormen Anregungsbedürftigkeit entspringt, so sehen wir im Tierversuch, bei dem wir ausdrücklich von psychischen Erscheinungen absehen, entsprechende Umstimmungen eintreten. Es hat hier eine Steigerung der Erregungswirkung bei gleichzeitiger Abstumpfung gegen die Narkose stattgefunden. Dieser Tatbestand geht über den einer Dissoziation der Gewöhnung, wie sie van Egmond (5) bei der chronischen Morphinvergiftung des Hundes oder Langer (11) bei der Heroingewöhnung fand, noch hinaus. Langer betont, daß die erregende Wirkung des Heroins beim gewöhnten Hund bei der gleichen Dosis eintritt wie beim nichtgewöhnten. Ein Empfindlicherwerden darf natürlich nur dann angenommen werden, wenn bei gleicher Dosis die Erregungserscheinungen zunehmen. Versuche von Biberfeld (2), die diese Kautele nicht befolgten, sind nicht überzeugend. — Wichtig scheint uns auch, daß man mit aller Sicherheit dartun kann, daß die Entwöhnung ungleich längere Zeit in Anspruch nimmt als die Gewöhnung. Der Organismus verliert relativ langsam eine Reaktionsänderung, die er sehr schnell erwarb. So verfällt auch der Morphinist noch nach Monaten der Abstinenz seinem ursprünglichen Gift leichter als früher: wahrscheinlich aber nicht deshalb allein, weil er seine Wirkungen kennt oder schätzt, nicht allein im Sinne eines Urteils, sondern ebenso einer außerpsychischen biologischen Reaktion, für deren Mechanismus uns freilich jede Vorstellung fehlt. — Wenn Cloettas (3) Ratten nach 2 Tagen Giftfreiheit auf früher vertragene letale Dosen starben, so steht dies in keinem Widerspruch zu unseren Erfahrungen, sondern bestätigt, was oben bereits über die relativ geringe Gewöhnbarkeit an krampferregende Morphingaben gesagt wurde. Für die Klinik des Morphinismus hat unsere für das Bereich mittlerer Dosen geltende Feststellung eine größere praktische Bedeutung.

Das Bild der akuten Vergiftung und die Änderung seines Zweiphasenablaufs bei der Gewöhnung könnte man mit Anschauungen in Verbindung bringen, wie sie von McGuigan und Roß (13) und Tamura (15) vertreten werden. Nach diesen Autoren entwickelt sich im Stoffwechsel aus dem lähmenden Morphin ein erregendes Oxydationsprodukt; in der Verschiedenartigkeit des Stoffwechsels sei es

lediglich begründet, daß das Säugetier erst bei großen Dosen mit Krämpfen reagiert, der Frosch dagegen immer zwei Stadien der Vergiftung: Narkose und Erregung, darbiete. Wie wir (in Übereinstimmung mit Rübsamen) gesehen haben, reagiert die Ratte im wesentlichen genau so wie der Frosch, der prinzipielle Unterschied zwischen den beiden Tierklassen besteht garnicht. Immerhin könnte man erwägen, ob das Verschwinden des narkotischen Stadiums bei der morphinisierten Ratte und das ausschließliche Auftreten des Exzitationszustandes mit einer im Laufe der Gewöhnung beschleunigt eintretenden Oxydierung des Morphins in Zusammenhang zu bringen wäre. Spricht hiergegen schon — wenn auch nicht zwingend — der Beginn der Erregung unmittelbar nach Verabfolgung der Spritze, so glauben wir auch, daß nach neueren Versuchen von Joël und Arndts (10) eine andere Deutung näher liegt. Diese zeigten, daß das Kaninchen, welches im intakten Zustand auf Morphin mit Lähmung und erst bei großen Dosen mit Krämpfen reagiert, nach der Fortnahme des Großhirns durch viel kleinere Dosen, als für das intakte Tier notwendig waren, erregt und krampfbereit wird. Sie schließen daraus und aus weiteren Versuchen, daß der Angriffspunkt der Erregungswirkung des Morphins im Mittelhirn liegt und normalerweise das Großhirn hemmend auf den Erregungsapparat einwirke. Unter der naheliegenden Annahme, daß nicht alle nervösen Systeme eine gleich große Gewöhnbarkeit besitzen — wir verweisen auf das ganz verschiedene Verhalten des Atemzentrums und des Vaguszentrums bei chronischer Morphinvergiftung (van Egmond 5 und van Dongen 4) — wäre es durchaus verständlich, daß nur die narkotisierbaren, nicht aber die erregbaren Systeme gewöhnungsfähig sind[1]), daß beim ungewöhnten Tier die Erregung erst durchbrechen kann, wenn die Narkose abgeklungen ist, daß aber beim gewöhnten Tier, bei dem funktionell der Angriffspunkt der Narkose ausgeschaltet ist, sich von vornherein und ausschließlich die Erregung manifestiert. Aus dem Fortfall der narkotischen Dämpfung läßt sich bereits eine gesteigerte Erregung verstehen. Hierzu kommt noch, daß beim normalen Tier während der narkotischen Phase ein Teil des Giftes zerstört oder ausgeschieden wird, bei Fortfall dieser Phase aber die gesamte injizierte Giftmenge für die erregbaren Systeme zur Verfügung steht.

Nach dem experimentellen Nachweis, daß auch durch chronische Dicodid- und Dilaudidzuführung eine Umstimmung der Reaktion ein-

1) Flury (6) hat gelegentlich seiner Untersuchungen über das Harmalin ganz allgemein darauf hingewiesen, daß Gewöhnung an Krampfgifte im engeren Sinne viel seltener ist als an Narkotika.

tritt, können die entsprechenden klinischen Fälle von süchtigen Gewöhnungen ohne weiteres mit den Verhältnissen beim Morphinismus verglichen werden.

Mit klinischen Beobachtungen wenig vereinbar erscheint die Spezifität der Morphingewöhnung, wie sie in der gleichgebliebenen Empfänglichkeit für Schlafmittel zum Ausdruck kommt. (Vergleiche hierzu auch Biberfelds (1) entsprechende Ergebnisse an Hunden.) Hierzu ist zu bemerken, daß die klinisch zutage tretende Resistenz Morphingewöhnter gegen verhältnismäßig hohe Schlafmitteldosen während der Entziehung beobachtet wird, also zu einer Zeit, in welcher sich der Kranke meist in einem Zustand schwerer psychischer Alteration befindet. Man darf natürlich das höhere Maß an Verträglichkeit gegenüber Narcoticis, daß aus einem Zustand gesteigerter Erregbarkeit stammt (man vergleiche hierzu die tierexperimentellen Untersuchungen von Gensler 7), nicht verwechseln mit einer unspezifischen Gewöhnung, die sich dann auch auf die Schlafmittel erstreckt. Entscheidende experimentelle Tatsachen liegen bis jetzt noch nicht vor. Es ist überdies zweifelhaft, ob hier noch das Tierexperiment zum Verständnis klinischer Erscheinungen beitragen kann.

Literatur.

1. Biberfeld, Biochem. Zeitschr. 1918, Bd. 92, S. 198. — 2. Derselbe, Ebenda 1920, Bd. 111, S. 91. — 3. Cloetta, Arch. f. experiment. Path. u. Pharmakol. 1903, Bd. 50, S. 453. — 4. van Dongen, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 1914, Bd. 162, S. 54. — 5. van Egmond, Arch. f. experiment. Path. u. Pharmakol. 1911, Bd. 65, S. 197. — 6. Flury, Ebenda 1914, Bd. 64, S. 105. — 7. Gensler, Ebenda 1914, Bd. 77, S. 161. — 8. Joël, Therapie d. Gegenw. 1923, Hft. 11/12. — 9. Joël und Fränkel, Ebenda 1926, Hft. 2. — 10. Joël und Arndts, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 1925, Bd. 210, S. 280. — 11. Langer, Biochem. Zeitschr. 1912, Bd. 45, S. 221. — 12. M. Müller, Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie 1925, Bd. 96, S. 653. — 13. McGuigan und Roß, Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. 1915, Bd. 7, S. 385. — 14. Rübsamen, Arch. f. experiment. Path. u. Pharmakol. 1908, Bd. 59, S. 227. — 15. Tamura, Mitt. a. d. med. Fak. d. Kais. Univ. Tokyo 1920, Bd. 22, S. 121, Bd. 23, S. 189; 1920, S. 219.

Lebenslauf.

Ich bin am 8. November 1899 in Berlin geboren. Das Abiturium habe ich an der realgymnasialen Studienanstalt der Chamissoschule zum Ostertermin 1919 bestanden. Fünf vorklinische Semester studierte ich abwechselnd in Berlin und Freiburg. Die ärztliche Vorprüfung legte ich im Sommersemester 1921 in Freiburg ab. Fünf klinische Semester studierte ich ausschließlich in Berlin und bestand hier im Sommer 1924 das ärztliche Staatsexamen.

Das praktische Jahr absolvierte ich teils in der Kinderklinik des Herrn Geheimrat CZERNY, teils auf der 1. inneren Abteilung des Krankenhauses Moabit (Chef Herr Geheimrat KLEMPERER). Seit dem 1. August 1925 bin ich approbierte Ärztin. Vom Oktober 1925 bis April 1926 war ich mit den Experimenten für meine Doktorarbeit im Laboratorium des Krankenhauses Moabit (Leiter: Herr Prof. JACOBY) beschäftigt.

Druck von Breitkopf & Härtel in Leipzig.